

AD

English Abstract for JP 5-9130

Immunoglobulin-contg. vaccine prepn. having increased antibody titre -
contains vaccine antigen, non-specific immunoglobulin, and adjuvant which
absorbs other components

Patent Assignee: TAKEDA CHEM IND LTD (TAKE)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 5009130	A	19930119	JP 91241522	A	19910920	199308 B

Abstract (Basic): JP 5009130 A

Vaccine prepn. contains vaccine antigen, immunoglobulin that has no
specificity to the vaccine antigen, and adjuvant that adsorbs the
vaccine antigen and the immunoglobulin.

USE/ADVANTAGE - Can increase antibody titre, raise change to
positive %, and increase effect of vaccine antigen. Enough immunisation
is obtd. by small amt. of admin., because, side effect can be relieved.
Effective prophylaxis and treatment of diseases are possible with the
vaccine prepn., also efficient antibody prodn. is possible in
immunisation experiment.

In an example, TGP-943 (20 micro-g), $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (2.235 mg),
 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.373 mg), KH_2PO_4 (0.489 mg), NaOH for adjusting pH, HCl
and NaCl for adjusting osmotic pressure, were used to prepare TGP-943
gel prepn. (0.5 ml). To this, human immunoglobulin G (7 micro-g/10
micro-l) saline aq. soln. was added, stirred slowly to obtain vaccine
prepn. Besides, to TGP-943 gel prepn., mouse immunoglobulin G (Chrom
Pure IgG, Whole molecule) (7 micro-g/10 micro-l) was added, stirred
slowly, to obtain vaccine prepn. Both prepn. were administered to
mouse (Balb/c, 6W, female n 9-10) i.p. respectively, and after 6 weeks,
prodn. of anti HBs antibody was assayed with anti HBs antibody
detection kit. Average antibody titre of the latter prepn. was ca. 5.3
fold composed with that of the former prepn., and change to positive %
increased from 63% to 100%

Dwg.0/0

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-9130

(43)公開日 平成5年(1993)1月19日

(51)Int.Cl.⁴

A 61 K 39/00

39/39

39/395

識別記号

G 8413-4C

8413-4C

Y 8413-4C

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数1(全 7 頁)

(21)出願番号 特願平3-241522

(22)出願日 平成3年(1991)9月20日

(31)優先権主張番号 特願平2-253792

(32)優先日 平2(1990)9月21日

(33)優先権主張国 日本(JP)

(71)出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町4丁目1番1号

(72)発明者 ▲はま▼口 直

大阪府茨木市白川3丁目2番6-704号

(72)発明者 道券 一浩

大阪府大阪市住吉区我孫子東3丁目11番10号

(72)発明者 佐藤 純

兵庫県神戸市東灘区青木2丁目2番1-514号

(74)代理人 弁理士 岩田 弘 (外4名)

(54)【発明の名称】 イムノグロブリン含有ワクチン製剤

(57)【要約】

【目的】抗体価を高め、陽転率を向上させ、ワクチン抗原の効果を高めることができるワクチン製剤を提供する。

【構成】ワクチン抗原、該ワクチン抗原に対して特異性を持たないイムノグロブリン、および該ワクチン抗原および該イムノグロブリンを吸着するアジュバントを含有するワクチン製剤である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】ワクチン抗原、該ワクチン抗原に対して特異性を持たないイムノグロブリン、および該ワクチン抗原および該イムノグロブリンを吸着するアジュバントを含有するワクチン製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、人などの哺乳動物、鳥類、ウイルス、細菌、原虫などの感染症の予防、治療、あるいは感染症に対する免疫抗体の産生を目的とし、免疫対象となる動物ないしは鳥類由来で、ワクチン抗原とは特異性をもたないイムノグロブリンを含有するワクチン製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】人などの哺乳動物では、ウイルス、細菌などの感染症に対しては、抗生物質による治療や、栄養剤による宿主の抵抗力の強化、疾患に対する対症療法などが行われる。しかし、本質的な医療としては、上記のような感染症にかからないように、あるいは感染したとしても症状が強く出ないように、宿主側の条件を改善しておくことが好ましい。その点ではワクチンの投与は根本的な医療であるといっても過言ではない。ワクチンは、伝染病の感染症細菌またはウイルス由来の抗原によって作られるが、ヒトや動物に投与することによって、これらの感染に対して、あるいはこれらと類縁の細菌やウイルスの感染に対して、ヒトや動物体内での免疫能を高め、防御、あるいは治療をすることができる。現在、知られているヒト用のワクチンの対象疾患としては、結核、百日咳、コレラ、髄膜炎、腸チフス、パラチフス、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、非A型非B型肝炎、急性灰白髄炎、日本脳炎、流行性耳下腺炎、麻疹、インフルエンザ、髄膜炎、黄熱病、天然痘、水痘、ヘルペス、エイズ、破傷風、ジフテリア、ツツガムシ病、ロタウイルス感染症、ワクシニアウイルス感染症、レプトスピラ病、マラリアなどをあげることができる。

【0003】哺乳動物、鳥類などの家畜・家禽類に対する感染症の例としては、豚コレラ、豚丹毒、マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症、鶏伝染性コリーザA型菌(ヘモフィリス・パラガリナムA型)感染症、鶏伝染性コリーザC型菌(ヘモフィリス・パラガリナムC型)感染症、豚日本脳炎、馬インフルエンザ、馬鼻肺炎、馬ゲタウイルス感染症、牛伝染性鼻腔気管炎、イバラキウイルス感染症、アカバネウイルス感染症、牛流行熱、犬ジステンパー、犬パルボウイルス感染症、犬伝染性肝炎、鶏ニューカッスル病、牛アデノウイルス感染症、パラインフルエンザ、鶏伝染性咽頭気管炎、鶏伝染性気管支炎、鶏痘、ファブリキウス囊病、七面鳥ヘルペス(マレック病)、鶏囊脊髄炎、豚伝染性胃腸炎などが挙げられる。以下にB型肝炎を例としてワクチンの現況について説明する。B型肝炎はキャリアーからの輸血や、出生時の母

子感染や、医療機関での注射針の誤刺によって感染する。

【0004】肝炎ウイルスのキャリアーは日本などに多いが、その大部分は無症候のまま一生を終えるが、その一部は慢性肝炎から、肝硬変を経て肝癌と移行するといわれている。したがってこの肝炎ウイルスの持続感染を断ち切ることが治療の第一目的であるといわれている。しかしながら、今日までこの疾患を消失させ、安全かつ確実に生体からウイルスを排除しうる薬剤、治療法はいまだない。

【0005】もっとも有効だとされている予防方法はB型肝炎ワクチンを前もって投与し、B型肝炎ウイルス表面抗原(HBs抗原)に対する抗体(抗HBs抗体)を誘導する方法であり、母子感染の疑われる出産や、事故などの緊急の場合には高価の抗HBsヒトイムノグロブリンと、B型肝炎ワクチンを投与、接種することである。同時投与によって、イムノグロブリンの単独投与の場合と比較して、12ヶ月後の感染はかなり減少する。(Hepatology, 10, 324-327(1989), Takehiro Mitsui et al., Combined Hepatitis B Immune Globulin and Vaccine for Postexposure Prophylaxis of Accidental Hepatitis B Virus Infection in Hemodialysis Staff Members: Comparison with Immune Globulin without Vaccine in Historical Controls)。このようにB型肝炎ワクチンは常用されているが、問題点として、3回接種しても抗体産生が十分高くないヒトが必ずいることがあげられ、陽転率や抗体価を高める必要がある。

【0006】最近では現在のB型肝炎ワクチンの多くはキャリアー血漿から精製されたHBs抗原を、加熱とホルマリン処理で不活化して得られたものである。問題点としてキャリアー血漿であるために品質と量の確保がむずかしいことなどから、酵母などによって大量に作られる遺伝子組換え型B型肝炎ワクチンが供給されるようになってきた。(薬理と治療, 15(6), 79(1987))。さらにpre-S2領域の重要性が論議され、抗原としてpre-S2領域をも有し、プロテアーゼ様作用に対して安定であるM蛋白、すなわち改変M蛋白M-P31cがつくられるようになった(特開昭63-109795号, 実施例19)。M-P31cはadr型HBs抗原M蛋白のN末端より44~49番目の6アミノ酸残基が欠損したM蛋白によりなる粒子であって、Saccharomyces cerevisiae AH22R/pGLD P31-RcT (IFO: IFO 10206; FR1: FERM BP-1059)を用いて調製することができる。以下、このM-P31cの粒子をTGP-943という。以上のようにワクチンの改良が進められているが、さきに述べたようなワクチン接種によって抗体産生能を示す抗体価、陽転率は必ずしも満足できるものではない。

【0007】イムノグロブリンは抗原に対して特異的に

免疫複合体を形成し、抗原を排除する作用をもつといわれている。したがって、一般に抗原に対して特異性のあるイムノグロブリンをワクチン(抗原)とともに投与することは、ワクチンによる免疫反応を減少させることが指摘されている。[D I C P The Annales of Pharmacy, 24, 67 (1990) (Drug Interactions Involving Immunologic Agents. Part. 1; John D. Grabe-nstern)]. 米国The Center for Disease Control(CDC)

では抗体産生への影響のない場合以外は、同時投与を避け、適当な期間をあけて投与するか、同時投与が避けられない場合には適当な期間の後にワクチンを再投与するよう指示している。以下は抗体産生への抑制がなかったあるいは小さかった例を示したものである。経口ポリオワクチン(OPV)の場合にはイムノグロブリンの影響は見られないが、メーカーはイムノグロブリン投与直後に、経口ポリオワクチンを投与する場合には、3月後の再投与を勧めている。黄熱病ワクチンは、抗黄熱病抗体を含むイムノグロブリンを同時投与、あるいは事前投与しても効果に変わりがなかった。

【0008】破傷風イムノグロブリンと破傷風ワクチンは異なる部位に同時に投与した場合には、単独投与の場合と比較して効果が変わらなかった。ただし、同時投与の場合には、免疫されるのに2週間の遅れが認められたという報告もある。抗HBsヒトイムノグロブリンとB型肝炎ワクチンとを併用投与したときの免疫の効果はB型肝炎ワクチン単独の投与した時と変わらず、B型肝炎ワクチンの投与による抗HBs抗体の産生は同様であることが知られている。CDCでは感染予防と治療の観点から、同時投与を推奨している。しかし、このような同時投与でワクチンによる抗体産生能が増強された例はない。

【0009】以上述べたように、わずかの例外を除いて、抗原に対して特異性のあるイムノグロブリンを、抗原と同時に投与しても、ワクチンとしての効果は減少するか、あるいは変わらないものと考えられている。あるいは抗原に対して特異性のないイムノグロブリンを、抗原と同時に投与しても、ワクチンとしての効果は変わらないものと考えられている。

【0010】免疫複合体が、(1)抗原/抗体の比率、(2)抗体の種類、サブクラス、(3)宿主ないしはリンホサイトの免疫的な状態、(4)抗体のFc部分の有無などの諸条件によって、Fcリセプターを介して、リンホサイト機能の調節をし、免疫の促進ないしは抑制に寄与することがいわれていた。さらに最近Fcリセプターに結合した免疫複合体のFc部分の一部がマクロファージまたは単球の作用によって、酵素的に切断され、リンホサイトの活性化や免疫調節に作用するペプチドが得られることが報告され、免疫複合体の重要性がいわれている。

[Advances in Immunology, 40, 61-134 (1987)] (Biological Activities Residing in the

Fc Region of Immunoglobulin; Edward L. Morgan and William O. Weigle)].

しかしながら免疫複合体以外でそのような効果について言及した例は全くないし、抗原と抗原に対して特異性のないイムノグロブリンを配合したワクチンの例はまだ報告されていないし、そのようなワクチンの免疫能が向上した例はこれまで報告されていない。

【0011】

【発明が解決しようとする課題】ワクチンの効果を高めるような製剤ができれば、投与動物での抗体価を高め、陽転率を向上させることができる。あるいは少量の投与で十分な免疫が得られるので、副作用を軽減することができる。

【0012】

【課題を解決するための手段】抗原を含有するワクチンに、抗原に対して特異性のないイムノグロブリンを配合したところ、ワクチン抗原の効果を高めることができるという知見を得、これに基づいてさらに研究した結果、本発明を完成した。本発明は抗原に、抗原に対して特異性のないイムノグロブリンならびに抗原およびイムノグロブリンを吸着するアジュバントを配合したワクチン製剤を提供するものである。ワクチンの目的は感染症の予防および治療であるので、抗原には、ヒトやその他の哺乳動物、鳥類などの宿主において、感染性の疾患の原因となるウイルス、細菌、リケッチア、原虫などに由来するものを用いる。上記の宿主の例としては、ヒトの他、ウシ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、ウマ、ヤギ、ウサギ、シシメンチョウなどの家畜・家禽類、その他、ネコ、イヌ、モルモット、ハムスター、サル、マウス、ラットがあげられる。

【0013】上記のウイルスとしてはA型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、非A型非B型肝炎ウイルス、急性灰白髄炎ウイルス、日本脳炎ウイルス、流行性耳下腺炎ウイルス、麻疹ウイルス、インフルエンザウイルス、髄膜炎ウイルス、黄熱病ウイルス、天然痘ウイルス、水痘ウイルス、ヘルペスウイルス、エイズウイルス、ロタウイルス、ワクシニアウイルス、などのヒトに感染するウイルスの他、豚丹毒ウイルス、豚日本脳炎ウイルス、馬インフルエンザウイルス、馬鼻肺炎ウイルス、馬ゲタウイルス、牛伝染性鼻腔気管炎ウイルス、イバラキウイルス、アカバネウイルス、牛流行熱ウイルス、犬パルボウイルス、犬ジステンパーウイルス、犬伝染性肝炎ウイルス、鶏ニューカッスル病ウイルス、牛アデノウイルス、バラインフルエンザウイルス、鶏伝染性咽頭気管炎ウイルス、鶏伝染性気管支炎ウイルス、鶏痘ウイルス、ファブリキウス嚢病ウイルス、七面鳥ヘルペスウイルス(マレック病)、鶏嚢脊髄炎ウイルス、豚伝染性胃腸炎ウイルスなど家畜・家禽に感染するウイルスが挙げられる。上記の細菌としてはヒト結核菌、百日咳菌、コレラ菌、髄膜炎菌、腸チフス菌、バラ

チフス菌、レプトスピラなどが挙げられる。

【0014】抗原として毒素を用いてもよく、毒素としては破傷風毒素、ジフテリア毒素などを挙げることができる。上記のリケッチアとしてはツツガムシ病リケッチアなどをあげることができる。上記の原虫としてはマラリア原虫などをあげることができる。これらのウイルス、細菌、リケッチア、原虫などは通常の方法で抗原とすることができる。これらのウイルス、細菌、リケッチア、原虫などのうち、毒性の低いものはそのまま抗原として用いることができる。毒性の高いものは、細菌を処理したもの、死菌、菌の産生する毒素、ホルマリンなどで不活化したウイルスなどの形で抗原として用いられることもある。さらにウイルス表面抗原、例えばウイルス表面の糖蛋白などを用いることができる。これらの抗原は遺伝子工学によって作ったものも用いることができる。

【0015】抗原に対して特異性のないイムノグロブリンとしては免疫の対象となる動物由来のイムノグロブリンGやイムノグロブリンMが好ましく用いられる。これらのイムノグロブリンは天然のものとして、動物の血液から文献既知の方法で分離して得ることもできるが、遺伝子組換え技術を用いてハイブリドーマから得られたものも用いることができる。市販のイムノグロブリンやイムノグロブリン製剤を利用することもできる。これらのイムノグロブリンの代わりに、その部分構造をもった化合物、例えばFc部分なども本発明のワクチンに配合できる。アジュバントとしては水酸化アルミニウム、りん酸アルミニウムなどのアルミニウム化合物(ゲル)、フロイントアジュバントなどが用いられる。好ましくはアルミニウム化合物が用いられる。水酸化アルミニウム、リン酸アルミニウムは、塩化アルミニウム水溶液に水酸化ナトリウム、リン酸塩などを加え、pHを調整することによって得ることができる。

【0016】抗原の投与量は抗原の種類、動物の種類によって異なるが、ヒトの場合、100ngから100μg程度が用いられる。好ましくは1から100μgが用いられる。添加されるイムノグロブリンの量は抗原の重量の5から5000%が好ましい。さらに好ましくは10から500%である。添加されるアジュバントの量はアジュバントの種類、投与動物によって異なるが、アルミニウム化合物を利用し、ヒトに投与する場合には、アルミニウム含量として10μgから1mgが用いられる。好ましくは50μgから500μgである。

【0017】製剤としては上記のものを0℃から室温で水に加えて緩やかに混合し0.1から5mlの水溶液ないしは懸濁液とする。場合によっては、水酸化アルミニウムゲル、りん酸アルミニウムゲルを調製する前に上記の抗原、イムノグロブリンの両者ないしは一方を加えておいてもよい。上記水溶液ないしは懸濁液には通常ヒトないしは動物が許容できる量のリン酸一ナトリウム、リン

酸二カリウム、リン酸二ナトリウム、リン酸一カリウム、水酸化ナトリウム、塩酸などのpH調節剤、チメロサルなどの保存剤、硫酸カナマイシン、ラクチオン酸エリスロマイシン、ペニシリンGカリウムなどの抗生物質、乳糖、グルタミン酸カリウム、D-ソルビトール、アミノ酢酸、ヒト血清アルブミンなどの安定剤、フェノールレッドなどの着色剤、塩化ナトリウムなどの等張化剤などを加えることがある。最終の水溶液ないしは懸濁液の製剤としてはpH6から9.2のものが用いられる。この製剤は水溶液ないしは懸濁液の状態で保存してもよいが、凍結乾燥状態で保存し、用時、注射用蒸留水などで溶解ないしは懸濁して投与することができる。保存温度は室温以下でよいが、好ましくは、10℃以下遮光条件が好ましい。投与方法としては、皮下ないしは、筋肉内に注射する方法が用いられる。

【0018】

【作用】ワクチン抗原に、抗原に対して特異性のないイムノグロブリンならびに抗原およびイムノグロブリンを吸着するアジュバントを配合したこの新しい製剤は、投与動物での抗体価を高め、陽転率を向上させ、ワクチンの効果を高めることができる。さらに、少量の投与で十分な免疫が得られるので、副作用を軽減することができる。このワクチン製剤によってより効果的な疾病の予防、治療ができるだけでなく、免疫の実験においても効果的な抗体産生が得られる。

【0019】

【実施例】以下に実施例および実験例を示して本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるべきものではない。

実施例1

TGP-943 20μg、塩化アルミニウム6水塩2.235mg、リン酸二ナトリウム6水塩0.373mg、リン酸1カリウム0.489mgとpH調整用の水酸化ナトリウム、塩酸、浸透圧調整用の食塩を用いて得られる0.5mlのTGP-943のゲル製剤にヒトイムノグロブリンG(日本製薬製:ガンマグロブリン日薬)の7μg/10μl生理食塩水溶液を加え、緩やかにかくはんし、ワクチン製剤を得た。

【0020】実施例2

TGP-943 20μg、塩化アルミニウム6水塩1.118mg、リン酸二ナトリウム6水塩0.373mg、リン酸1カリウム0.489mgとpH調整用の水酸化ナトリウム、塩酸、浸透圧調整用の食塩を用いて得られる0.5mlのTGP-943のゲル製剤にヒトイムノグロブリンG(日本製薬製:ガンマグロブリン日薬)の7μg/10μl生理食塩水溶液を加え、緩やかにかくはんし、ワクチン製剤を得た。

【0021】実施例3

TGP-943 20μg、塩化アルミニウム6水塩0.447mg、リン酸二ナトリウム6水塩0.373mg、リ

ン酸1カリウム0.489mgとpH調整用の水酸化ナトリウム、塩酸、浸透圧調整用の食塩を用いて得られる0.5mlのTGP-943のゲル製剤にヒトイムノグロブリンG(日本製薬製:ガンマグロブリン日業)の7 μ g/10 μ l生理食塩水溶液を加え、緩やかに攪拌し、ワクチン製剤を得た。

【0022】実施例4

TGP-943 20 μ g,塩化アルミニウム6水塩2.235mg,リン酸二ナトリウム6水塩0.187mg,リン酸1カリウム0.245mgとpH調整用の水酸化ナトリウム、塩酸、浸透圧調整用の食塩を用いて得られる0.5mlのTGP-943のゲル製剤にヒトイムノグロブリンG(日本製薬製:ガンマグロブリン日業)の7 μ g/10 μ l生理食塩水溶液を加え、緩やかにかくはんし、ワクチン製剤を得た。

【0023】実施例5

TGP-943 20 μ g,塩化アルミニウム6水塩2.235mg,リン酸二ナトリウム6水塩0.933mg,リン酸1カリウム1.223mgとpH調整用の水酸化ナトリウム、塩酸、浸透圧調整用の食塩を用いて得られる0.5mlのTGP-943のゲル製剤にヒトイムノグロブリンG(日本製薬製:ガンマグロブリン日業)の7 μ g/10 μ l生理食塩水溶液を加え、緩やかにかくはんし、ワクチン製剤を得た。

【0024】実施例6

実施例1中に記載されたTGP-943のゲル製剤20 μ g/0.5mlにヒトイムノグロブリンG(日本製薬製:ガンマグロブリン日業)の70 μ g/10 μ l生理食塩水溶液を加え、緩やかにかくはんし、ワクチン製剤を得た。

【0025】実施例7

実施例1中に記載されたTGP-943のゲル製剤20 μ g/0.5mlにヒトイムノグロブリンG(日本製薬製:ガンマグロブリン日業)の20 μ g/10 μ l生理食塩水溶液を加え、緩やかにかくはんし、ワクチン製剤を得た。

【0026】実施例8

組換え沈降B型肝炎ワクチン(1ml中に、HBs抗原20 μ gおよび水酸化アルミニウム0.5mgを含有;財団法人化学及血清療法研究所製 ビームゲン)10 μ g/0.5mlの製剤にヒトイムノグロブリンG(日本製薬製:ガンマグロブリン日業)の3.5 μ g/10 μ l生理食塩水溶液を加え、緩やかにかくはんし、ワクチン製剤を得た。

【0027】実施例9

日本薬局方「沈降破傷風トキソイド」(1ml中に、アルミニウム塩に吸着させた破傷風トキソイド約10Lf含有、武田薬品製)に30 μ g/10 μ lのヒトイムノグロブリンG(日本製薬製:ガンマグロブリン日業)を加え、緩やかに攪拌し、ワクチン製剤を得た。

【0028】実施例10

日本薬局方「沈降ジフテリア破傷風トキソイド」(1ml中に、アルミニウム塩に吸着させたジフテリアトキソイド約50Lfおよび破傷風トキソイド約10Lf含有、武田薬品製)に140 μ g/10 μ lのヒトイムノグロブリンG(日本製薬製:ガンマグロブリン日業)を加え、緩やかに攪拌し、ワクチン製剤を得た。

【0029】実施例11

日本薬局方「沈降百日咳ジフテリア破傷風トキソイド」(1ml中に、アルミニウム塩に吸着させたホルマリンで減毒した百日咳防御抗原8国際単位、ジフテリアトキソイド約30Lfおよび破傷風トキソイド約5Lf含有、武田薬品製)に65 μ g/10 μ lのヒトイムノグロブリンG(日本製薬製:ガンマグロブリン日業)を加え、緩やかにかくはんし、ワクチン製剤を得た。

【0030】実施例12

豚ボルボデラ感染症予防液(1ml中に不活化ボルボデラ・ブロンキセプチカ1相菌(不活化前生菌数:10¹⁰個以上)および水酸化アルミニウムゲル約7mgを含有;(株)日生研製 豚ARワクチン)10 μ g/0.5mlの製剤にカッベル社製ブタイムノグロブリンGを10 μ g/10 μ l加え、緩やかにかくはんし、ワクチン製剤を得た。

【0031】実施例13

ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎混合不活化予防液(1ml中に、不活化ニューカッスル病ウイルス(不活化前ウイルス量:10⁷EID₅₀以上),不活化鶏伝染性気管支炎ウイルス(不活化前ウイルス量:10⁷EID₅₀以上)および水酸化アルミニウムゲル約6mgを含有;(株)日生研製 NB不活化ワクチン)10 μ g/0.5mlの製剤にカッベル社製ニワトリイムノグロブリンGを10 μ g/10 μ l加え、緩やかに攪拌し、ワクチン製剤を得た。

【0032】実施例14

牛流行熱組織培養不活化予防液(1ml中に、不活化弱毒牛流行熱ウイルス(不活化前ウイルス量:10^{4.5}TCID₅₀以上)および水酸化アルミニウムゲル5mgを含有;(株)日生研製 牛流行熱不活化ワクチン)10 μ g/0.5mlの製剤にカッベル社製ウシイムノグロブリンGを10 μ g/10 μ l加え、緩やかに攪拌し、ワクチン製剤を得た。

【0033】実施例15

馬鼻肺炎不活化予防液(1ml中、不活化馬鼻肺炎ウイルス(不活化前ウイルス流行:10^{4.5}TCID₅₀以上)および塩化アルミニウム5mgを含有;(株)日生研製馬鼻肺炎不活化ワクチン“日生研”)10 μ g/0.5mlの製剤にカッベル社製ウマイムノグロブリンGを10 μ g/10 μ l加え、緩やかに攪拌し、ワクチン製剤を得た。

【0034】実施例16

実施例1中に記載されたTGP-943のゲル製剤にマ

ウスイムノグロブリンG (Jackson ImmunoResearch La
b. 社製: ChromPure IgG, Whole molecule) を $7 \mu\text{g}/10 \mu\text{l}$ 加え、緩やかに攪拌し、ワクチン製剤を得た。

【0035】実施例17

実施例1中に記載されたTGP-943のゲル製剤にマウスイムノグロブリンG (Jackson ImmunoResearch La
b. 社製: ChromPure IgG, Whole molecule) を $70 \mu\text{g}/10 \mu\text{l}$ 加え、緩やかに攪拌し、ワクチン製剤を得た。

【0036】実施例18

実施例1中に記載されたTGP-943のゲル製剤にマウスイムノグロブリンG (Jackson ImmunoResearch La
b. 社製: ChromPure IgG, Whole molecule) を $20 \mu\text{g}/10 \mu\text{l}$ 加え、緩やかに攪拌し、ワクチン製剤を得た。

【0037】実施例19

組換え沈降B型肝炎ワクチン (財団法人 化学及血清療法研究所製 ビームゲン) $10 \mu\text{g}/0.5 \text{ ml}$ の製剤にマウスイムノグロブリンG (Jackson ImmunoResearch La
b. 社製: ChromPure IgG, Whole molecule) を $3.5 \mu\text{g}/10 \mu\text{l}$ 加え、緩やかに攪拌し、ワクチン製剤を得た。

【0038】実施例20

実施例1中に記載されたTGP-943のゲル製剤にマウスハイブリドーマHRL 1-52 (IFO: IFO 50222; FRI: FERM BP-2747) が産生する抗インターロイキン2モノクロナル抗体 (IgG₂) を $7 \mu\text{g}/10 \mu\text{l}$ の割合で加え、緩やかに攪拌し、ワクチン製剤を得た。

【0039】実施例21

日本薬局方「沈降百日咳ジフテリア破傷風トキソイド」の 1 ml に $65 \mu\text{g}/10 \mu\text{l}$ のマウスイムノグロブリン (Jackson ImmunoResearch Lab. 社製: ChromPure IgG, Whole molecule) を加え緩やかに攪拌し、ワクチン製剤を得た。

【0040】実験例1

実施例1, 16および17の製剤でTGP-943として $1 \mu\text{g}$ をマウス (Ba1b/c, 6 W, ♀, $n=9-10$) に腹腔内投与し、6週後の抗HBs抗体産生を抗HBs抗体検出キット「オーサブEIA」(ダイナボット社) で定量した。実施例16の製剤では平均抗体価は実施例1中に記載されたTGP-943のゲル製剤 (イムノグロブリン無添加) のそれと比較して5.3倍に増加し、 350 ng のマウスイムノグロブリンの添加によって、抗体価が増加することがわかった。また陰性コントロール (マウスプラズマ) の2.1倍値を抗体陽性の判断基準とするカットオフ値として用い、実施例16の製剤の陽転率を求めると、陽転率は67%から100%へと増加した。同様に実施例17の製剤では平均抗体価は実施例1に記載されたゲル製剤 (イムノグロブリン無添加) のそれと比

較して約2.3倍に増加し、 $35 \mu\text{g}$ のイムノグロブリンの添加によって、抗体価が増加することがわかった。これに対してマウスグロブリンのみを投与しても抗HBs抗体産生は全く認められない。

実施例1の製剤をマウスに投与した場合には、実施例1の製剤の平均抗体価はTGP-943ゲル製剤のそれと変わらなかった。即ち、マウスでは、ヒトイムノグロブリンの添加によっては、抗体産生能が増強されないことがわかった。即ち、宿主と同種のイムノグロブリンを製剤に添加することが好ましいことが示された。いいかえ

【表1】

	平均抗体価	陽転率
無処置群	0	0%
TGP-943ゲル製剤	1	
実施例1	1.27	80%
実施例16	5.32	100%
実施例17	2.26	100%

【0041】実験例2

実施例1中に記載されたTGP-943のゲル製剤 (TGP-943として $1 \mu\text{g}$; イムノグロブリン無添加) をマウスに腹腔内投与し、直ちにマウスイムノグロブリンをマウス尾静脈より投与した場合の平均抗体価はTGP-943のゲル製剤のその0.79倍でほとんど変わらなかった。投与ルートに分けて投与した場合、マウスイムノグロブリンによる抗体産生増強能はないことがわかった。

【0042】実験例3

実験例1と同様に実施例19の製剤および対照として組換え沈降B型肝炎ワクチン (財団法人 化学血清療法研究所製 ビームゲン) を $0.25 \mu\text{g}$ をマウス腹腔内に投与し、6週後の抗体陽転率を調べた。

【表2】

	陽転率
無処置群	0%
ビームゲン	10%
実施例19	100%

組換え沈降B型肝炎ワクチンにおいても、イムノグロブリンによって抗体産生能が向上することが分かった。

【0043】実験例4

実施例21のワクチン製剤を生理食塩水で5倍、25倍に希釈し、マウス (DD系SPF, 4-5 W, ♀, $n=10$) の腹腔内に、 0.5 ml ずつ投与した。4週後に

百日咳抗体価を、ELSA法で測定した。実施例21のワクチン製剤の力価は日本薬局方「沈降百日咳ジフテリア破傷風トキソイド」と比べて、約1.5倍に高くなった。

【0044】

【発明の効果】抗原に、抗原に対して特異性のないイムノグロブリンならびに抗原およびイムノグロブリンを吸

着するアジュバントを配合したこの新しい製剤は、投与動物での抗体価を高め、陽転率を向上させ、ワクチン抗原の効果を高めることができる。さらに、少量の投与で十分な免疫が得られるので、副作用を軽減することができる。このワクチン製剤によってより効果的な疾病の予防、治療ができるだけでなく、免疫の実験においても効率的な抗体産生が得られる。

(54) VACCINE PREPARATION CONTAINING IMMUNOGLOBULIN

(11) 5-9130 (A) (43) 19.1.1993 (19) JP
 (21) Appl. No. 3-241522 (22) 20.9.1991 (33) JP (31) 90p.253792 (32) 21.9.1990
 (71) TAKEDA CHEM IND LTD (72) SUNAO HAMAGUCHI(2)
 (51) Int. Cl⁵. A61K39/00, A61K39/39, A61K39/395

PURPOSE: To provide a vaccine preparation comprising an antigen blended with, an immunoglobulin non-specific to the antigen and an adjuvant absorbing the antigen and the immunoglobulin, having an increased antigenic vaccine effect, and exhibiting a sufficient effect in a small dosage.

CONSTITUTION: A vaccine preparation comprises an antigen (e.g. an antigen originated from virus, bacterium, rickettsia, protozoa, etc.), an immunoglobulin non-specific to the antigen, and an adjuvant absorbing the antigen and the immunoglobulin. The preparation is useful for preventing or treating infectious diseases caused by the viruses, bacteria, protozoa, etc., of avian and mammalian sources (such as human) and can produce immune antibodies against the infectious diseases, and the preparation contains the immunoglobulin which is originated from the mammals of birds to be the immunization targets and which does not have any specificity to the vaccine antigen.

(54) ANTICANCER AGENT

(11) 5-9131 (A) (43) 19.1.1993 (19) JP
 (21) Appl. No. 3-236260 (22) 17.9.1991 (33) JP (31) 90p.246488 (32) 17.9.1990(1)
 (71) CHUGAI PHARMACEUT CO LTD (72) MOTOO SAITO
 (51) Int. Cl⁵. A61K45/06//A61K37/02, A61K45/00, A61K45/05(A61K45/06, A61K37/02, A61K45/05, A61K45/00)

PURPOSE: To provide an anticancer agent having an excellent anticancer activity and exhibiting reduced adverse actions.

CONSTITUTION: An anticancer agent containing a cancer immunotherapeutic agent, a human colony-stimulating factor (human CSF) and an anticancer chemotherapeutic agent, and an anticancer action-enhancing agent as ingredients. The anticancer agent and the anticancer action-enhancing agent have an excellent anticancer action which can not be obtained when the ingredients are used individually. The anticancer agent exhibits a strong action on cerebral tumor and prolonging the life span of the apothanasia and the tumor mammals carrying cancers, especially in the treatment of early stage cancers and on the post treatment of surgery as anticancer therapy.

(54) PRODUCTION OF ETHANE AND ETHYLENE FROM METHANE

(11) 5-9133 (A) (43) 19.1.1993 (19) JP
 (21) Appl. No. 3-183973 (22) 28.6.1991
 (71) SEKIYU SHIGEN KAIHATSU K.K.(1) (72) MASAMI YAMAMURA(3)
 (51) Int. Cl⁵. C07C9/06, B01J23/22, C07B61/00, C07C2/82//C07C11/04

PURPOSE: To produce ethane and ethylene by partially oxidizing methane or a natural gas containing methane with oxygen or an oxygen-containing gas.

CONSTITUTION: Methane or a natural gas containing methane is partially oxidized with oxygen or a gas containing the oxygen in the presence of a catalyst containing an alkali metal, the group IIa metal and the group Va metal at 600-1000°C to produce ethane and ethylene. The catalyst used has an excellent catalytic activity and an excellent selectivity for the production of 2C hydrocarbons.